

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Bescheinigung



Die ASTA Medica Aktiengesellschaft in Dresden/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Cyclophosphamid Filmtabletten"

am 15. Juni 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol A 61 K 31/675 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 24. März 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Hoß

Patentzeichen: 198 26 517.4

Zusammenfassung

5 1. Die Erfindung betrifft Filmdabletten mit Cyclophosphamid als Wirkstoff, die im Kern Cyclophosphamid, einen oder mehrere Füllstoffe, ein oder mehrere Trockenbindemittel jedoch keine vorgequollene Stärke, Fließregulierungsmittel und Schmiermittel enthalten.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält der Kern der Filmdablette als Füllstoff Lactose Monohydrat, D-Mannit oder CaHPO_4 , nicht vorgequollene

10 Maisstärke oder microfeine Cellulose als Trockenbindemittel, als Fließregulierungsmittel hochdisperses Siliciumdioxid und als Schmiermittel Magnesiumstearat, Stearinsäure, Glycerinpalmitostearat, Polyethylenglycol, Talkum oder Glycerinmonobehat.

Cyclophosphamid Filmtabl tten

Die Erfindung betrifft Cyclophosphamid Filmtabletten sowie ein Verfahren zu
5 ihrer Herstellung. Die Erfindung ist in der pharmazeutischen Industrie
anwendbar.

Cyclophosphamid ist ein seit Jahrzehnten in der Chemotherapie eingeführtes
Mittel mit breitem Antitumorspektrum zur Behandlung solider Tumoren wie
Mamma-Ca, Bronchial-Ca sowie Hämoblastosen.

10 An Arzneiformen sind bisher Tabletten, Dragees sowie hauptsächlich
Lyophilisate mit verschiedenen Hilfsstoffen wie Mannit oder Harnstoff
bekannt.

Das EP 0519099 beschreibt Tabletten enthaltend Cyclophosphamid und
vorgequollene Stärke, hergestellt durch ein Direkt-Tablettierverfahren.

15 Da Cyclophosphamid gesundheitsgefährdend ist und aus diesem Grund ein
direkter Kontakt mit diesem Stoff ein potentiellies Risiko darstellt, werden die
nach EP 0519099 hergestellten Tabletten als Kerne für Manteltabletten
verwendet und so mittels einer zweiten Tablettierung umhüllt. Dieses
Verfahren ist technisch aufwendig. Ferner werden für die Herstellung von
20 Manteltabletten spezielle Tablettiermaschinen benötigt.

Es besteht somit der Bedarf einer einfachen und wirtschaftlichen Herstellung
von Cyclophosphamid enthaltenden, festen Arzneiform zur oralen
Anwendung.

25 Hierbei gilt es zu berücksichtigen, daß die Arzneiformen umhüllt sein
müssen, damit der direkte Kontakt zum cytotoxischen Wirkstoff vermieden
wird.

Es ist außerdem bekannt, daß Cyclophosphamid chemisch labil ist, somit
muß auch die Stabilität der Arzneiformen berücksichtigt werden.

Überraschenderweise ist es gelungen, Filmtabletten enthaltend Cyclophosphamid herzustellen, ohne den Einsatz von vorgequollener Stärke.

Auf der Basis der in Beispiel I aufgeführten Kompatibilitätsuntersuchungen wurden geeignete Hilfsstoffe ausgewählt. Überraschend war hierbei, daß die Stabilität von Cyclophosphamid in Anwesenheit von vorgequollener Stärke eher mittelmäßig ist.

Außerdem war es überraschend, daß die gefertigten Filmtabletten eine ausreichende Stabilität zeigen, obwohl der Wirkstoff herstellungsbedingt während des Filmungsprozesses durch Feuchtigkeit und Wärme belastet wird.

Beispiel 1

Untersuchungen zur Kompatibilität von Cyclophosphamid mit diversen Tablettierhilfsstoffen

Es wurden jeweils 53,5 mg Cyclophosphamid und 86,5 mg (Hilfsstoff 1-10) bzw. 3,0 mg (Hilfsstoff 11-18) vermischt und komprimiert. Die Lagerung der Komprinate erfolgte bei 31° C über 6 Monate. Die Zersetzung des Wirkstoffes erfolgte über Chloridbestimmung.

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse zusammengefaßt.

Funktion des Hilfsstoffes		Hilfsstoff	Zersetzung Cyclophosphamid	Verfärbung
FÜLLSTOFF	1	Lactose, wasserfrei	2,52	++
	2	Calciumphosphat	3,85	-
	3	Calciumphosphat wasserfrei	2,02	-
	4	Emcompress (CaHPO ₄)	1,50	
	5	D-Mannit	1,15	-
	6	Lactose Monohydrat	0,70	-
FÜLLSTOFF/ TROCKENBINDEMITTEL/ ZERFALLSBESCHLEUNIGER	7	Mikrokristalline Cellulose	1,50-1,73 *	-
	8	Cellulose (Elcema)	0,85 - 1,32 *	- +
	9	Vorgequollene Stärke	1,02	- +
	10	Maisstärke	0,75	-
ZERFALLSBESCHLEUNIGER	11	Vernetztes Polyvinylpyrrolidon	1,5	++
FLIESSREGULIERUNGSMITTEL	12	Hochdisperses Siliciumdioxid	0,46 - 1,72 *	- +
FLIESSREGULIERUNGSMITTEL/ SCHMIERMITTEL	13	Magnesiumstearat	1,51	- +
	14	Stearinsäure	0,94	- +
	15	Glycerinpalmitostearat	0,82	-
	16	Polyethylenglycol	0,68	-
	17	Talkum	0,55	-
	18	Glycerinmonostearat	0,30	-

* Abhängig vom Typ

Beispiel 2

Herstellung von Tablettenkernen (50 mg Cyclophosphamid)

Direkttablettierung

5

0,535 mg Cyclophosphamid, 0,390 mg Lactose Monohydrat, 0,400 mg microfeine Cellulose, 0,200 mg Maisstärke, 0,040 mg Talkum und 0,020 mg hochdisperses Siliciumdioxid werden gesiebt und homogenisiert. Anschließend wird 0,015 mg Magnesiumstearat zugesetzt und gemischt. Die so hergestellte Masse wird zu

10 Tabletten verarbeitet:

Gewicht:	160 mg
Härte:	> 30 N
Zerfall:	< 10 min.

15

Beispiel 3

Herstellung von Filmdabletten (50 mg Cyclophosphamid)

20

11,83 g Polyethylenglycol und 2,37 g Polysorbat 80 werden in 75,21 g Wasser gelöst.

1,9 g Carboxymethylcellulose Natrium werden in 80,0 g Wasser gelöst. Die Lösungen werden zusammengeführt. Es werden anschließend 23,67 g Talkum, 23,67 g Titandioxid und 0,24 g Simeticone hinzugefügt und homogenisiert. Anschließend werden 17,73 g einer 30%igen Acrylsäureethylester-Methacrylsäure-Methylester-Copolymerisat Dispersion in Wasser hinzugegeben. Die Tablettenkerne werden alsdann in einem geeigneten Gerät mit der hergestellten Suspension besprüht:

30

Sollgewicht einer Filmdablette:	166 mg
---------------------------------	--------

Patentansprüche

1. Filmtabletten mit Cyclophosphamid als Wirkstoff enthaltend im Kern
 5 Cyclophosphamid, einen oder mehrere Füllstoffe, ein oder mehrere Trockenbindemittel jedoch keine vorgequollene Stärke, Fließregulierungsmittel und Schmiermittel.
2. Filmtabletten nach Anspruch 1 enthaltend im Kern als
 Füllstoff Lactose Monohydrat, D-Mannit oder CaHPO_4 , nicht vorgequollene Maisstärke
 10 oder microfeine Cellulose als Trockenbindemittel, als Fließregulierungsmittel hochdisperses Siliciumdioxid, als Schmiermittel Magnesiumstearat, Stearinsäure,
 Glycerinpalmitostearat, Polyethylenglycol, Talkum oder Glycerinmonobehat.
3. Filmtabletten nach Anspruch 2 wobei die Kerne die Hilfsstoffe sowohl einzeln als auch
 15 im beliebigen Gemisch enthalten können.
4. Filmtabletten nach Anspruch 1 bis 3 enthaltend pro 1 Teil Cyclophosphamid
 im Kern Lactose Monohydrat. Microfeine Cellulose, nicht vorgequollene
 Maisstärke, Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid und Magnesiumstearat im
 20 folgenden Verhältnis:

Lactose Monohydrat	0,2 - 1,5	vorzugsweise 0,5 -1 besonders 0,73
Microfeine Cellulose	0,2 - 1,5	vorzugsweise 0,5 -1 besonders 0,74
nicht vorgequoll. Maisstärke	0,1- 1,5	vorzugsweise 0,2-0,7 besonders 0,37
Talkum	0,01-1,5	vorzugsweise 0,05-0,08 besonders 0,07
hochdisperses Siliciumdioxid	0,01-0,1	vorzugsweise 0,01-0,5 besonders 0,04
Magnesiumstearat	0,01-0,1	vorzugsweise 0,01-0,05 besonders 0,03



Creation date: 05-25-2004
Indexing Officer: AGOMEZ - ALFREDO GOMEZ, JR.
Team: OIPEBackFileIndexing
Dossier: 09333256

Legal Date: 07-16-1999

No.	Doccode	Number of pages
1	CTMS	1

Total number of pages: 1

Remarks:

Order of re-scan issued on